

功能磁共振成像技术在脑小血管病中的应用研究进展

俞骥, 张继

【摘要】 脑小血管病(CSVD)作为一种全脑性的临床、神经影像及病理学综合征,被认为是导致痴呆、认知衰退、步态障碍、情绪障碍和中风的主要血管因素,因此早期诊断十分关键。功能磁共振成像技术的快速发展,有望为CSVD的早期诊断及发病机制的研究提供更多可能。本文对这些技术在CSVD中的应用研究进行系统综述。

【关键词】 脑小血管病; 功能磁共振技术; 磁共振成像; 多模态; 脑网络

【中图分类号】 R743.9; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)05-0652-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.05.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种累及脑穿通小动脉、毛细血管和小静脉的进行性综合征,可视为全脑性疾病^[1]。据统计,脑小血管病导致了25%的中风,并导致了45%的痴呆症病例^[2],是导致血管性认知障碍最常见的原因。CSVD通常进程缓慢,缺乏特异性临床症状,可表现为急性中风综合征、各种主观认知障碍、痴呆、情绪或行为障碍、步态功能障碍等。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是一种无创的影像学检查方法,可以通过不同的颅脑分析方法来研究人脑的高级功能^[3],主要包括扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)、纤维自动量化技术(automated fiber quantification, AFQ)、基于血氧水平信号依赖(based on signal fluctuations of blood oxygen level-dependence, BOLD)等技术。随着磁共振成像技术的发展,越来越多的CSVD患者被临床诊断,CSVD也成为国内外学者研究的热点。本文对近年来fMRI技术在CSVD患者灰质及白质、结构及功能上的应用进展进行综述。

根据2013年国际CSVD影像共识^[4],脑小血管病主要包括新近皮质下小梗死、腔隙、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、血管周围间隙、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)和脑萎缩。其中,脑室周围和深部白质区域出现的皮质下小梗死和脑白质高信号是CSVD最常见的影像学改变。CSVD主要表现为三大临床症状:卒中症状、认知情感症状和总体功能障碍。研究表明,WMHs、腔隙性脑梗

塞、CMBs及脑萎缩等与认知损害、血管性抑郁及步态异常等临床表现存在一定关系^[5-7]。

脑 fMRI

近年来,fMRI技术开始在临床工作中得到应用。目前,这些新技术逐渐应用于CSVD的研究中,主要涉及灰白质、结构与功能、脑网络研究等。

1. 脑 fMRI 在 CSVD 灰质方面的应用进展

目前,fMRI在脑灰质方面的研究主要包括任务态和静息态。任务态的fMRI主要是通过一定的外界刺激或任务模式引起大脑有关区域的活动发生改变而导致血氧水平的变化,研究者通过相应脑区的变化来判断激活脑区,寻找与特定任务相关的功能脑区。在任务态fMRI方面,Papma等^[8]对16例伴有CSVD的轻度认知损伤(mild cognitive impairment, MCI)患者、26例无CSVD的MCI患者和25例对照组进行N-back任务试验来探索CSVD对脑部功能、激活和失活的影响,发现伴有CSVD的MCI患者的楔前/后扣带回皮质失活受损,而在没有CSVD的MCI患者中,大脑激活取决于工作记忆负荷,在警惕时表现出相对的“过度激活”,在高工作记忆负荷状态下表现出“低激活”,这些表明在MCI患者中,不同的病理类型可以通过不同的途径导致认知障碍。Mayda等^[9]通过对16例严重白质高负荷的正常老年人、15例轻微白质高负荷的正常老年人及15例健康年轻人进行“AX”连续性任务,研究发现与其他两组相比,具有严重白质高负荷的老年受试者组表现出前额叶皮质和任务相关脑区域(包括额叶中回和边缘上回)之间的功能连接减少,结果表明血管负荷的程度、受损的大脑失活与前额叶皮质功能连接降低之间存在关联。但任务态对被试的要求相对较高,对于某些患者(偏瘫或认知功能障碍等)来说执行起来相对困难,因此限制了任务态fMRI在

作者单位:225000 江苏,扬州大学医学院(俞骥);225300 江苏,泰州市中医院影像科(俞骥);225300 江苏,泰州市人民医院影像科(张继)

作者简介:俞骥(1992-),男,江苏姜堰人,住院医师,主要从事神经系统相关疾病的脑功能成像研究工作。

通讯作者:张继, E-mail: zj00151@126.com

临床研究中的应用范围。

静息态 fMRI 作为一种非侵入性技术,相较于任务态不需要执行特定的任务,故在临床研究中应用相对广泛。目前静息态 fMRI 涵盖多种研究方法和指标:低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、比率低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、功能连接、动态连接、独立成分分析(independent component analysis, ICA)及功能脑网络属性等。Feng 等^[10]通过研究发现,与对照组相比,CSVD-c 组(伴有脑微出血组)右侧岛叶、壳核和左侧楔前叶的 ALFF 值显著增加;右侧中央前回和中央后回的 ALFF 值降低;左侧楔前叶、梭状回、右侧辅助运动区和额上回的 ReHo 值增加,其中右侧岛叶和壳核的平均 ALFF 值与所有临床参数显著相关。王苏珊等^[11]研究发现,CSVD 组患者在额中回、额上回,尤其是眶部额中回及左眶部额上回等脑区的 ALFF 值明显低于对照组,提示这些功能区的损害可能与 CSVD 患者认知功能下降有关。Zhou 等^[12]对 58 例 CSVD 患者进行研究发现,与 CSVD-NGD 组(无步态障碍组)相比,CSVD-GD 组(步态障碍组)fALFF 降低主要位于感觉运动网络和额顶网络的区域,如左侧辅助运动区和左侧顶叶上回,而在右侧额下回(眶部)、左侧尾状核和左楔前叶区域 fALFF 值增加,这些研究表明,CSVD-GD 组在左侧辅助运动区的区域和网络交互存在异常,可以帮助我们进一步深入了解 CSVD 患者步态障碍的发生机制。

此外,基于体素形态学分析(voxel based morphometry, VBM)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)等技术也逐渐应用于 CSVD 的脑功能研究中。Li 等^[13]应用 VBM 技术对 CSVD-c 组(伴有脑微出血组)、CSVD-n 组(不伴有脑微出血组)及健康对照组进行分析,结果显示与健康对照组相比,CSVD-c 组和 CSVD-n 组部分灰质体积显著低于对照组,主要包括右侧额上回(眶内侧)、左侧前扣带回、右侧额下回(三角形部分)和左侧额上回(内侧),而 CSVD-n 组左侧额上回(内侧)的白质体积也显著降低。这提示灰、白质体积的局部改变可能与 CSVD 的病理生理学机制有关。李惠等^[14]利用¹H-MRS 技术,将丘脑选作感兴趣区,对两侧丘脑的 N-乙酰基天门冬氨酸(NAA)、胆碱化合物(Cho)、磷酸肌酸(Cr)的含量进行检测,结果显示 CSVD 组两侧丘脑 NAA/Cr 比值较对照组明显降低,提示 CSVD 患者两侧丘脑神经元功能受损或数量减少,可将丘脑 NAA/Cr 比值作为 CSVD 病情预测、监测的量化指标。Huang 等^[15]应用

3D-pcASL 技术对 65 例 WHMs 及 65 例健康对照组进行灌注分析,发现患者全脑、灰质、白质、左侧眶内侧额回、左侧颞中回和右侧丘脑的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)均低于对照组,左侧额下三角回的 CBF 高于对照组,整个大脑中脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平与 CBF 之间存在显著相关性,结果揭示了血管炎症可能通过调节全脑和灰质中的 CBF 来实现。

2. 脑 fMRI 在 CSVD 白质方面的应用进展

白质病变是 CSVD 中患病率最高的疾病,因此 CSVD 在白质方面的 fMRI 研究较为普遍,尤其是 DTI 技术的应用。DTI 主要参数包括表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)、纵向扩散率(radial diffusivity, RD)等。FA 值是目前最常用的指标,一般 FA 值减小代表纤维束完整性遭到破坏。以往多数研究认为 CSVD 患者白质损伤主要表现为 FA 值下降及 MD 值上升。Tang 等^[16]通过对 16 例伴有非痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment-no dementia, VCIND)的 CSVD 患者和 12 例不伴有 VCIND 的 CSVD 患者进行 DTI 定量分析,结果显示有 VCIND 的 CSVD 患者的 1583 个体素的 FA 值低于无 VCIND 的 CSVD 患者,这可能提示伴有 VCIND 的 CSVD 患者存在多处脑白质纤维损伤。Du 等^[17]研究表明,对于 FA,只有 2 条纤维束(右侧丘脑后辐射和右侧额枕上束)在无认知损伤的 CSVD 组与健康对照组之间表现出显著差异,而对于 MD 则有 15 条纤维束在两组之间存在显著差异,并且无认知损伤的 CSVD 组 MD 的其他相关和投射纤维较健康对照组更为受损,这提示 MD 可能比 FA 更为敏感,可以用来监测 CSVD 的白质破坏。

尽管目前 DTI 的技术相对成熟,但 DTI 在对于纤维交叉部分区域的应用存在缺陷。随着 DKI 技术的逐渐成熟,复杂纤维区域的白质属性得到了更好地研究;相比于 FA,平均峰度指标对于复杂纤维区域更为敏感。Liu 等^[18]通过研究发现,与非 MCI 组相比,伴有 MCI 组主要表现为右侧前扣带回的平均扩散和径向扩散值较高,但各向异性分数、轴向峰度、平均峰度和径向峰度值较低。同时,在右侧扣带回后部, MCI 组也表现出较高的轴向扩散率和平均扩散率,以及较低的轴向峰度。因此可以认为 DKI 是检测扣带回皮质微结构损伤的良好方法,DKI 的一些参数可作为 CSVD 患者早期 MCI 的影像学生物标志物。有学者通过对 48 例伴有 MCI 的 CSVD 患者和 34 例非 MCI 组进行研究^[19],结果显示患者左侧海马的平均扩散率

和纵向扩散率显著增加,平均峰度显著降低,提示左侧海马微观结构受损,认知功能损害。

目前 DTI 中最常用的分析方法主要包括基于感兴趣区的分析(包括手绘 ROI 和脑图谱)、基于体素分析方法(voxel-based analysis, VBA)和基于骨架的空间统计方法(tract-based spatial statistics, TBSS),而後者的应用最为广泛。van Veluw 等^[20]通过对 9 例散发性或遗传性脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)患者及 2 例对照组的丘脑前辐射束和下纵纤维束的区域进行研究,结果显示与对照组相比,CAA 患者两个束的 FA 均降低,MD 升高,局部 FA 与组织稀疏、髓鞘密度、轴突密度和白质微梗塞显著相关,MD 与组织稀疏、髓鞘密度和白质微梗塞显著相关,但与轴突密度无关,结果表明组织稀疏、轴突及髓鞘损伤是 CAA 相关 DTI 改变的潜在致病机制。Zhou 等^[21]采用 TBSS 分析方法对 105 例非痴呆 CSVD 患者进行研究,发现不对称的全脑白质中 CSVD 患者右侧脑白质 FA 显著低于左侧,提示右侧脑白质损伤较左侧重,认为右侧脑白质损伤可能是 CSVD 认知障碍的主要原因。

除此之外,AFQ 技术是基于 DTI 成像的定量白质分析技术,可以精准定位受损的纤维节段。目前国内较少有学者把 AFQ 技术应用于 CSVD 的脑功能研究中。Huang 等^[22]通过对 144 例 CSVD 患者及 100 例健康对照者进行研究,发现 CSVD 对白质纤维束的损伤表现出广泛的半球间对称性,并且仅限于特定的节段;右侧丘脑前辐射的中间部分和左侧丘脑前辐射的前半部分是影响 CSVD 患者认知损伤的特定纤维节段。

3. 多模态脑 fMRI 在 CSVD 方面的研究进展

多模态磁共振技术的不断发展,为我们深入探讨 CSVD 的发病机制提供了更多可能,但是多模态的联合应用在 CSVD 患者中并不多见。Huang 等^[23]将半卵圆中心作为感兴趣区,通过 MRS 测量 ROI 的代谢参数,并通过 DTI 获得了 ROI 的微观参数,研究发现与正常对照组相比,CSVD 组的双侧 MD 值显著升高,FA 值显著下降,而 NAA/Cho、NAA/Cr 和 Cho/Cr 值在两组中差异无统计学意义,认为 CSVD 的认知障碍可能与白质结构损伤有关,而与神经代谢无关。刘晨^[24]通过联合 VBM、BOLD 及 SWI 三种分析方法,从结构、功能和铁代谢方面综合探讨了 SIVD 患者的病理生理表现,结果显示 SIVD 患者双侧楔前叶的 ALFF 值显著降低,双侧前扣带回、左侧岛叶和海马体的 ALFF 值增高;SIVD 患者双侧的颞叶、梭状回、海马等区域的灰质体积显著减少;SIVD 患者双侧海马、尾状核、壳等区域的相位值显著增加;该研究结果揭示

了 SIVD 患者特异性的生物学标志,表明 SIVD 的发生发展是由多方面因素导致的,提高了诊断的特异性、敏感性。

4. 脑网络在 CSVD 方面的应用进展

目前,脑网络的研究已广泛应用于帕金森病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、精神分裂症等疾病,而在 CSVD 中的应用较为少见。在结构网络方面,Du 等^[25]利用 DTI 研究了临床前认知障碍与轻度认知障碍患者早期结构网络的变化,结果显示两者之间连接中断具有明显差异,这种受损的结构变化也可能导致 CSVD 的认知损害,特别是注意、执行和记忆认知领域的认知损害。Liu 等^[26]通过对 37 例非痴呆型脑小血管病(CSVD-ND)患者及 34 例老年对照组进行研究,结果显示 CSVD-ND 组患者的白质完整性普遍受损,但结构网络连接相对保留,仅在右侧枕上回和右侧舌回处节点效率降低,网络拓扑特征在很大程度上得到了保留。Tuladhar 等^[27]通过 DTI 的结构网络研究发现 CSVD 组和对照组均具有小世界属性,且 CSVD 患者的 rich club 连接强度与 WMHs 相关执行功能下降有关,rich club 连接强度越强,执行功能得分越高;以上研究表明,rich club 的异常可能导致了 CSVD 认知障碍的发生。而在功能网络方面,Wang 等^[28]研究发现,WMHs 评分较高的患者在全脑水平上的聚类系数、全局和局部网络效率降低,最短路径长度增加,在节点水平上某些脑区的节点效率降低,左侧舌回的节点效率与 MoCA 评分显著正相关。Xin 等^[29]对 24 例有 CMBs 的 CSVD 患者(CSVD-c)、42 例无 CMBs 的 CSVD 患者(CSVD-n)和 36 例健康对照者进行研究,结果显示 CSVD 组和对照组均表现出高效的小世界属性,而与 CSVD-n 患者和对照组相比,CSVD-c 患者的聚类系数、全局和局部效率显著降低,最短路径长度增加,表明功能连接网络中局部特化和全局整合之间的平衡被打破。CSVD 患者右侧前/后扣带回和左侧楔部节点属性的改变与认知参数显著相关。这些结果表明,有 CMBs 和无 CMBs 的 CSVD 患者在功能性脑网络的拓扑结构中存在分离性破坏,这可能是由于不同的病因造成的。总之,脑网络的研究在 CSVD 方面尚处于探索阶段,多数学者认为结构和功能网络属性的改变导致了 CSVD 认知障碍的发生,但目前的研究多为横断面研究,尚不能广泛应用于临床,这些网络属性的变化与认知功能障碍的相关性研究需要更多大样本、前瞻性的研究来进一步探讨与证实。

fMRI 技术方法众多,在认知损伤的潜在生理病理学机制方面已表现出很好的价值,为临床工作提供了更多的影像学信息指导。虽然目前 fMRI 技术在 CSVD 领域的发展还处于摸索阶段,但 fMRI 技术已

经在脑灰白质研究、脑网络分析及多模态联合等方面展现出一定的优势。而近年来基因组学的发展同样迅速,有研究已证实部分基因的单核苷酸多态性与CSVD的MRI特征相关^[30]。若能在未来的研究中将基因组学的多态性和fMRI分析技术相结合,有望为CSVD的早期诊断及发病机制的研究提供更多的可能。

参考文献:

- [1] ter Telgte A, van Leijsen E, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398.
- [2] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] 曹正业. 系统性红斑狼疮的脑功能成像研究进展[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(12): 2556-2559.
- [4] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [5] Passiak BS, Liu D, Kresge HA, et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers[J]. *Neurology*, 2019, 92(12): e1309-e1321.
- [6] Lei C, Deng Q, Li H, et al. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(9): 2376-2387.
- [7] Cao S, Nie J, Zhang J, et al. The cerebellum is related to cognitive dysfunction in white matter hyperintensities[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 23(13): 670463.
- [8] Papma JM, den Heijer T, de Koning I, et al. The influence of cerebral small vessel disease on default mode network deactivation in mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2012, 16(2): 33-42.
- [9] Mayda AB, Westphal A, Carter CS, et al. Late life cognitive control deficits are accentuated by white matter disease burden[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 6): 1673-1683.
- [10] Feng M, Wen H, Xin H, et al. Altered spontaneous brain activity related to neurologic dysfunction in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 17(13): 731585.
- [11] 王苏珊, 陈蓓蕾, 于海龙, 等. 脑小血管病患者认知功能障碍的静息态功能磁共振成像研究[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(2): 183-186, 193.
- [12] Zhou X, Zhang C, Li L, et al. Altered brain function in cerebral small vessel disease patients with gait disorders: a resting-state functional MRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 31(12): 234.
- [13] Li J, Wen H, Wang S, et al. Altered brain morphometry in cerebral small vessel disease with cerebral microbleeds: an investigation combining univariate and multivariate pattern analyses[J]. *Front Neurol*, 2022, 23(13): 819055.
- [14] 李惠, 王翔, 金朝林, 等. 脑小血管病丘脑的¹H-MRS成像特点及其与认知功能相关性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(5): 669-673.
- [15] Huang CJ, Zhou X, Yuan X, et al. Contribution of Inflammation and hypoperfusion to white matter hyperintensities-related cognitive impairment[J]. *Front Neurol*, 2021, 12(4): 786840.
- [16] Tang J, Shi L, Zhao Q, et al. Coexisting cortical atrophy plays a crucial role in cognitive impairment in moderate to severe cerebral small vessel disease patients[J]. *Discov Med*, 2017, 23(126): 175-182.
- [17] Du J, Zhu H, Yu L, et al. Multi-dimensional diffusion tensor imaging biomarkers for cognitive decline from the preclinical stage: a study of post-stroke small vessel disease[J]. *Front Neurol*, 2021, 12(12): 687959.
- [18] Liu H, Liu D, Li K, et al. Microstructural changes in the cingulate gyrus of patients with mild cognitive impairment induced by cerebral small vessel disease[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(8): 659-667.
- [19] Liu D, Li K, Ma X, et al. Correlations between the microstructural changes of the medial temporal cortex and mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease (cSVD): a diffusion kurtosis imaging study[J]. *Front Neurol*, 2019, 15(10): 1378.
- [20] van Veluw SJ, Reijmer YD, van der Kouwe AJ, et al. Histopathology of diffusion imaging abnormalities in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2019, 92(9): e933-e943.
- [21] Zhou H, Tang Y, Yuan Z. White matter asymmetries in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(2): 159-167.
- [22] Huang L, Chen X, Sun W, et al. Early segmental white matter fascicle microstructural damage predicts the corresponding cognitive domain impairment in cerebral small vessel disease patients by automated fiber quantification[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 11(12): 598242.
- [23] Huang LA, Ling XY, Li C, et al. Study of white matter at the centrum semiovale level with magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 2683-2690.
- [24] 刘晨. 皮层下缺血性血管性痴呆的多模态磁共振研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [25] Du J, Zhu H, Zhou J, et al. Structural brain Network disruption at preclinical stage of cognitive impairment due to cerebral small vessel disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 449(21): 99-115.
- [26] Liu C, Zou L, Tang X, et al. Changes of white matter integrity and structural network connectivity in nondemented cerebral small-vessel disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(4): 1162-1169.
- [27] Tuladhar AM, Lawrence A, Norris DG, et al. Disruption of rich club organisation in cerebral small vessel disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(4): 1751-1766.
- [28] Wang Y, Liu X, Hu Y, et al. Impaired functional network properties contribute to white matter hyperintensity related cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease[J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22(1): 40.
- [29] Xin H, Wen H, Feng M, et al. Disrupted topological organization of resting-state functional brain networks in cerebral small vessel disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(8): 2607-2620.
- [30] Bordes C, Sargurupremraj M, Mishra A, et al. Genetics of common cerebral small vessel disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(2): 84-101.